

上海第一医学院
师资进修教材

免疫病理学讲义

1981

上海第一医学院
高级进修教材

免疫病理学讲义

1951

目 录

第一章 变态反应.....	1
第二章 免疫耐受性.....	18
第三章 自身免疫性疾病.....	24
第四章 免疫缺陷病.....	33
第五章 肿瘤免疫.....	44
第六章 主要组织相容性抗原.....	53
第七章 移植免疫.....	69
附录：常用名词缩写索引.....	82

第一章 变态反应(Allergy)

变态反应(Allergy)一词来自希腊文“Allos(另外的)”和“Ergone(作用)”，意即另一种样式的作用。1906年 Von piquet 首次将这一词引进免疫学，泛指因机体再次接触抗原所发生不同于第一次的反应而言，它包含反应性降低(免疫)和反应性升高(超敏性)两方面的含义，实际应用这一术语时是指“超敏性”。

在临床上变态反应一词应用得十分广泛，包括由非抗原物质引起的非特异性变态反应和抗原所引起的特异性变态反应。前者有物理性变态反应(如寒冷刺激所引起的哮喘和神经血管性水肿)，内毒素性变态反应(Sanarelli-Shwartzman 现象)和类过敏反应(如注入胶体或颗粒物质所引起的类似过敏反应的症状)；后者即免疫学所指的变态反应，它与通常所应用的超敏反应(Hypersensitivity)、过敏反应(Anaphylaxis)、免疫损伤(Immune injury)等术语是同义词。

一、变态反应发生的原因

(一)抗原的刺激

抗原的刺激是发生变态反应必不可少的原因。引起变态反应的抗原性物质称为变应原(Allergen)或过敏原。

按化学性质变应原可以是高分子的蛋白质、糖蛋白、脂蛋白、核酸和小分子的多种化学物质。

按变应原来源可分为三类：

1. 异种变应原主要有各种微生物、寄生虫、生物制剂、食物蛋白、花粉、工业粉尘、禽兽皮毛、多种药物等。值得注意的是某些微生物感染后易引起变态反应性疾病，如溶血性链球菌(A组12、4、25和49型)感染后能导致肾小球肾炎、心肌炎、心瓣膜炎和关节炎的发生。目前认为这与病原菌具有嗜异性抗原与人的组织呈交叉反应之故。如它们的细胞膜糖蛋白、细胞壁多醣体、细胞壁M蛋白分别与肾小球基底膜、心瓣膜和滑膜以及心肌的抗原呈交叉反应。

2. 同种异体变应原主要有两大系统：一为红细胞抗原系统，约20多个抗原系统，250个以上抗原，其中最重要的是ABO和Rh系统；另一是与同种异体移植、免疫反应和变态反应性疾病密切相关的白细胞抗原系统(HLA，详见第六章)。

3. 自身变应原指引起自身免疫性疾病的抗原(详见第三章)。

按变应原侵入的途径，可分以下几类：

1. 接触性变应原主要有外用药物如磺胺、硫酸新霉素、硫柳汞、洁尔灭、苯唑卡因等以及日常生活中所接触的变应原如铬和镍制品、化妆用品、生漆、毒藤、甲醛等，它们也能引起接触性过敏性皮炎。

2. 吸入性变应原指通过呼吸道吸入异性物质致病的变应原。主要有：(1)花粉——国外常见的是茅草(Ragweed)花粉，它含有主要变应原E及次要变应原R₅、R₃等成分。

国内报导的有构树、葎草、法国梧桐、蓖麻、松柏等多种花粉；(2) 螨——它是一种小于0.5毫米长度的小昆虫，种类极多，其中以尘螨与人的变态反应关系最密切。尘螨以食人的皮肤和面粉为生，与人的生活有关。螨的蛋白质是十分强烈的变应原，上述两种变应原与季节性发病有关。(3) 工业粉尘能引起职业性哮喘，其中的变应原可能是缩合多酚；(4) 霉菌孢子——多见于发霉的干草和发霉的各种有机物中所生长的霉菌孢子，尤其是嗜热放线菌的孢子被吸入后易引起患病。前三类变应原常是过敏性鼻炎、吸入型支气管哮喘的重要原因，后一类变应原是过敏性肺炎的主要原因。

3. 经口变应原有各种药物，如阿斯匹林、苯妥因钠、磺胺类等都可口服致敏，另外食物蛋白，如面粉、鱼、虾、贝类、蛋白和牛乳等也可成为变应原。

4. 非经口变应原有各种生物制剂、免疫血清、同种输血、多种抗菌素、麻醉剂、造影剂等都可造成免疫性损害。

从上所述，引起人类产生免疫性疾病的变应原是十分广泛的。从分析已知的变应原中，未发现它们的特殊化学结构，因此可以认为抗原物质在一定条件下可以成为变应原。变应原的剂量、理化特性、侵入体内的途径以及各个个体的反应性，都显著地影响变态反应的发生与否，以及发生的程度和类型。如二硝基氯苯(DNCB)需与皮肤角蛋白结合后才能引起致敏，经口服或静脉注射一般不会引起过敏反应。再如在临床上青霉素可发生好几型变态反应，是与它在体内代谢产物不同有关。在pH7.2—7.5中，青霉素被分解成约占95%的青霉噻唑(主要半抗原)和约占5%的青霉噻唑醛酸(次要半抗原)，这两者与蛋白结合后刺激机体产生不同抗体。主要半抗原能刺激IgE，特别是IgG(封闭抗体)的产生，而次要半抗原只能刺激IgE的产生，因而次要半抗原与I型变态反应相关，主要半抗原与II型、III型变态反应相关。

(二) 机体反应特性

对同一抗原物质的刺激，不同的个体反应可完全不一样，从无反应、轻微反应到严重反应，甚至死亡；这说明个体反应特性在其中起着重要的作用。个体反应性是由先天性和后天获得性所决定的，一般认为在免疫性疾病中，先天性即遗传起了主要作用。1923年Coca等提出了过敏体质也称特应性(Atopy)的概念。它是指一些人由遗传所决定的易患过敏性鼻炎、支气管哮喘和湿疹的过敏性素质。有人进行家系调查，发现双亲皆患过敏反应症者，则子女中75%是过敏体质；若双亲之一是过敏体质者，则子女中有50%是患过敏性疾病的。至于双亲无过敏体质者，其子女仅有38%患过敏性疾病。1971年瑞典调查7,000对的双生子中，同卵双生而皆患有哮喘、过敏性鼻炎与湿疹的分别为19%、21.4%、15.5%，但异卵双生的则分别为4.8%、13.7%、4.0%。这两者有明显的差异，说明遗传因素在过敏性疾病中起着重要的作用，当然也不应忽视外界环境和后天获得因素的作用。

影响机体免疫反应性的因素，主要有下述五个方面：

1. 主要组织相容性抗原，尤其是免疫反应(Ir)基因决定着机体对依赖T细胞的抗原反应性。例如人的主要组织相容性抗原(HLA)B27抗原与强直性脊椎炎、青少年型关节炎、非淋病性关节炎(Reiter病)等病有密切关系；HLA-B8和DRw3抗原与慢性活动性肝炎、谷蛋白过敏症(粥样泻)、突眼性甲状腺肿、干燥综合症等病发病有关；HLA-B7抗原与过敏性鼻炎、吸入型哮喘发病有关(表1—1)。

表 1—1 HLA与某些免疫性疾病发生的关系举例

疾 病 名 称	HLA抗原	频率(%)		相对危险率* (RR)
		病人	对照	
关节强直性脊椎炎	B27	90	8	103.5
Reiter病	B27	80	9	40.4
慢性活动性肝炎	DRw3	41	17	3.4
	B8	52	15	6.1
重症肌无力症	DRw3	32	17	2.3
谷蛋白过敏症	B8	39	17	3.1
	Dw3	90	27	64.5
过敏性鼻炎	B7	50	19	4.3

*相对危险率(RR) = $pd(1 - pc)/pc(1 - pd)$, pd 与 pc 分别为病人与对照中抗原阳性%。

2. 抗体生成的数量和质量影响免疫性疾病的发生。例如过敏体质的人血中和分泌液中IgE的含量比正常人数倍到几十倍,故易患I型变态反应;IgA免疫缺陷的婴儿除易患感染性疾病以外,也易发生食物过敏症,吸入型哮喘和湿疹。这是因为胃肠道缺乏分泌型IgA时,粘膜对肠道微生物的防御作用减弱而易受损伤,因而未被消化的食物蛋白质以大分子的形式通过受损粘膜进入血液,刺激机体产生相应抗体。同时在IgA缺乏的病人,局部IgE“代偿性”增高,因而容易发生过敏反应。家兔实验证明,在接受抗原(如马血清)刺激后,产生低亲和力抗体的动物,清除抗原能力低下,易患肾小球肾炎。产生低亲和力抗体的近交系小鼠也易患免疫复合物疾病。

3. 免疫功能调节失调。机体免疫功能的调节是十分复杂的,已知T细胞尤其是Ts细胞功能紊乱常导致免疫性疾病的发生。如新西兰黑色小鼠(NZB)好发类似人的红斑狼疮性疾病是与T抑制细胞功能降低有关,不能抑制自身抗体的形成之故。老年人T细胞功能降低(包括T抑制细胞功能降低),迟发型超敏反应降低,自身抗体检出率高于青年人,自身免疫性疾病发病率也增高。T抑制细胞功能亢进,不仅能抑制细胞免疫功能而且也抑制体液抗体的生成,常是免疫缺陷性疾病发生的原因之一。

4. 缺乏某些酶类不能有效地抑制免疫反应。如家族性血管神经性水肿缺乏补体C₁活性抑制因子C₁INH,对补体系统、血凝—纤溶系统和激肽系统的抑制作用减弱,易使血管通透性增加而形成水肿;有些人缺乏胆硷酯酶,组织胺酶使乙酰胆硷或组织胺不能及时被灭活,因而易引起I型变态反应。慢性胰腺炎时因胰消化酶锐减,不能把异性蛋白彻底分解,故对异源性抗原物质吸收增加,易引起食物过敏症。

5. 神经内分泌系统功能改变也影响免疫反应。副交感神经兴奋性增高的人易发生过敏反应。例如给正常人注射20微克乙酰胆硷后,一般不发生不良反应,而副交感神经兴奋增高的人就容易发生支气管狭窄,肺内气体呼出困难,出现类似支气管哮喘的症状。甲状腺机能亢进、生长激素过高、醛固酮增多症以及切除肾上腺时易促进过敏反应的发生;而大剂量的皮质醇激素、绒毛膜促性腺激素等能明显抑制免疫反应;雌性激素有促进系统性红斑狼疮发生,而雄性激素则相反。

二、变态反应的分类

变态反应的分类方法很多，主要有两种：

(一)按皮试反应分类

根据抗原注射皮内后所发生的速度不同，分速发型和迟发型超敏反应(Immediated and delayed hypersensitivity)。前者反应高峰发生在接触抗原几分钟到几小时，可通过血清抗体被动转移给正常受者，使之致敏；后者反应高峰发生在接触抗原后24—72小时之内，仅能用淋巴样细胞或转移因子被动转移。速发型包括反应立即发生在30分钟内达高峰的过敏反应型(即第Ⅰ型)和需3~8小时反应才达高峰的抗原—抗体复合物型(即Ⅲ型变态反应)。

(二)按发机理分类

Gell和Coombs(1963)把变态反应分为四型：过敏反应型、细胞毒型、抗原抗体复合物型和迟发型。Roitt(1974)补充了第Ⅴ型——刺激型，是指抗体与细胞抗原结合后，不结合补体时，不仅不损伤细胞，反而刺激细胞使之功能亢进。同年Irvine又补充了第Ⅵ型——抗体依赖的细胞介导的细胞毒。不过Gell和Coombs认为第Ⅴ型与第Ⅵ型是第Ⅱ型的特殊类型，不需要单独划一类型。为了讲述方便，本文将按Ⅵ型的分类法对各型的发生机理分述如下。

三、第Ⅰ型变态反应(过敏反应)

Ⅰ型变态反应，或称过敏反应(Anaphylaxis)或反应素型反应，是临床上最常见的变态反应。此型涉及多个系统，引起病种较多，主要有：1. 全身过敏反应——过敏性休克：它是临床上最严重的一种变态反应，多见于青霉素、链霉素、先锋霉素等药物和异种血清的再次注射时所出现的反应；2. 皮肤过敏反应：主要表现为皮肤荨麻疹、神经血管性水肿和湿疹(异位性皮炎)。它可能是食物和药物过敏或寄生虫感染等原因所致；3. 呼吸道过敏反应：主要是由花粉、尘螨、粉尘所引起的过敏性鼻炎和吸入型支气管哮喘；4. 消化道过敏反应：主要是食物过敏，表现为过敏性胃肠炎症状，可有恶心、呕吐、腹痛、腹泻，同时可伴有皮肤过敏反应，呼吸道过敏反应，甚至伴有偏头痛、精神不愉快、行为怪癖等症状。

(一)抗体的特性

早在1921年Prausnitz将对鱼患有过敏症的病人(Küstner)的血清注射至自己皮内，二天后在同一部位处注射熟鱼的浸出液，结果局部出现红晕(阳性反应)，此即P—K试验。它的阳性说明过敏患者血清内有一种反应物质，称为反应素(Reagin)。直到1966年发现IgE后，才证实反应素主要是IgE。在人类IgG4，兔、小鼠、豚鼠的IgG1和大白鼠的IgA也具有反应素的作用。

IgE的Fc段能与肥大细胞、嗜硷性粒细胞和血管内皮细胞膜上Fc受体结合，且有相对的种属特异性，如人的IgE只能对人和灵长类的细胞相结合，故称IgE为嗜同种细胞抗体(Homocytotropic antibody)。IgE的结构类似IgG，但许多特性不同于IgG4，见表1—2。

正常人血清中IgE含量甚微，平均约300毫微克/毫升。在严重的外源性哮喘、湿疹、季节性鼻炎、严重食物过敏，寄生虫感染等患者血清中IgE含量高出正常人数倍至数十倍。血清IgE含量超过500毫微克/毫升，就有临床诊断意义。发作时，分泌液中(鼻涕、痰等)IgE含量也升高。

(二)发病机理

表 1—2 IgE和IgG4抗体的特性比较

	IgE	IgG4
被动皮肤过敏		
反应维持时间	3—6周	约6小时
在56℃30分钟环境下	被破坏	不破坏
二巯基乙醇	破坏	不破坏
亲细胞性	同种细胞	同种及异种细胞

I型变态反应的发病机理可分三个阶段叙述。

1. 致敏阶段(诱导期): 过敏原进入体内, 在T细胞协同下, 诱导B细胞产生IgE(或IgG4)。生成IgE的部位主要是呼吸道和消化道的淋巴结, 如扁桃体、气管、纵隔和肺门的淋巴结, 胃肠道粘膜下淋巴滤泡以及肠系膜淋巴结。浆细胞所分泌的IgE抗体与血中嗜硷性粒细胞和肥大细胞相结合后, 机体就处于致敏状态。正常人每个肥大细胞可结合数万个IgE分子, 肥大细胞广泛地分布于全身组织, 但以呼吸道和消化道的粘膜下以及皮下疏松结缔组织较多。一般在过敏原进入体内10—14天后, 受者就被致敏。一次致敏后, 可持续半年以上, 如无再次致敏, 则致敏状态渐渐消失。

2. 脱颗粒阶段: 只有当一个抗原物质与肥大细胞或嗜硷性细胞表面的两个相邻的抗体(Fab段)发生特异性结合(交链反应), 才能引起细胞发放冲动, 导致颗粒释放。

(1) 引起颗粒释放的条件和因素: 体外实验证明抗原和抗体在一定比例时, 才能引起肥大细胞最大的释放。当抗原(Ag)与抗体(Ab)比例为2:1时(即Ag2:Ab1)很少引起释放; 当Ag3:Ab2或Ag5:Ab3时才引起最大脱颗粒。抗IgE抗体也能使致敏的肥大细胞脱颗粒, 但是抗IgE单价的Fab则不能诱发颗粒释放, 单价半抗原也不引起释放。因此认为两个抗体分子中的抗原桥的形成, 是引起细胞释放的必要条件。除特异性抗原外, 抗IgE的抗体、抗肥大细胞抗体、C₃a、C₅a、嗜中性粒细胞的多聚阳离子、蛇毒和人工合成的组织胺释放剂化学物48/80都可促使肥大细胞释放颗粒。

(2) 释放机制: 这是非常复杂的机制, 仅目前所知, 由于“抗原桥”的形成, 使抗体结构变形, 引起细胞冲动, 激活了一系列的代谢过程, 使微丝、微管收缩, 细胞质膜融合, 细胞内颗粒以外吐方式释出。这一过程需要温度、能量、Ca⁺⁺和细胞膜上的丝氨酸酯酶及磷酸二酯酶的激活。凡是能提高细胞内cGMP水平或降低cAMP水平的药物都能促进颗粒释放, 反之凡是能使细胞cAMP浓度升高的药物, 也就能稳定细胞膜, 阻止致敏细胞脱颗粒, 从而阻止过敏反应的发生(图1—1)。

色甘酸二钠防治支气管哮喘和过敏性鼻炎的作用, 可能也是通过增高细胞内cAMP浓度, 稳定细胞膜, 防止脱颗粒之故。

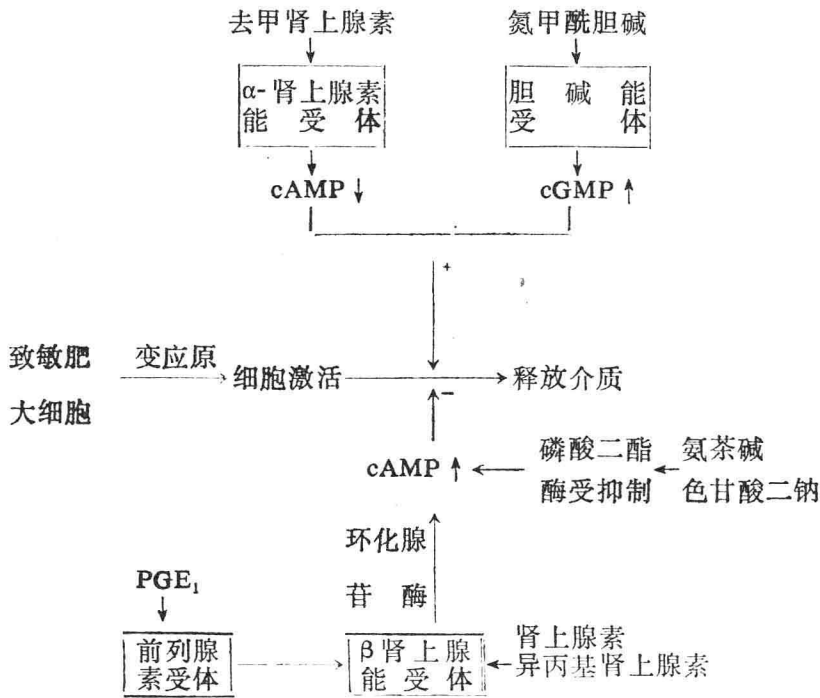


图 1—1 影响肥大细胞释放介质的因素

3. 效应阶段:

颗粒自细胞脱出后, 在一定的环境条件下, 释放出下述一系列生物活性物质。

(1) 组织胺: 它的分子量为 111 道尔顿小分子胺类物质, 早在 30 年代已知其为过敏反应的介质。它的作用主要有 (1) 能使血管内皮细胞收缩, 暴露基底膜, 增加毛细血管通透性和小血管扩张, 病变广泛严重时可导致休克; (2) 在钙离子存在时使平滑肌收缩, 引起哮喘、腹泻; (3) 致痛, 发痒; (4) 刺激腺体分泌增加; (5) 诱发外周血液及局部组织嗜酸性细胞增多。组织胺在生理浓度时可与细胞上 H_2 受体结合使细胞内 cAMP 积聚, 反馈地抑制组织胺释放。它的作用能被抗组织胺药物所阻断。

(2) 慢反应物质(SRS—A): 分子量为 350~450 道尔顿的酸性脂类。多数人认为它是人类支气管哮喘中的主要生物活性物质, 活性较组织胺强, 作用持续时间长。能引起支气管平滑肌强烈的收缩, 但不使血管扩张。海群生哌嗪类药物能阻断 SRS—A 的释放, 但不能阻止组织胺的释放。

(3) 五羟色胺: 动物实验报导较多, 但在人体尚未证实。

(4) 嗜酸性粒细胞趋化因子(ECF—A)是 1971 年以后发现的一种多肽(四肽)物质, 分子量在 500~1000 道尔顿。将离体人肺, 先以 IgE 致敏, 再用抗原激发可在灌流液内发现 ECF—A。此物质有吸引嗜酸性粒细胞在局部积聚的作用。此外尚能释放组织胺酶, 使组织胺灭活, 释放芳基硫酸酯酶(Aryl sulphatase)灭活 SRS—A, 释放磷酸脂酶使血小板激活因子灭活, 从而反馈地抑制变态反应(图 1—2)。

(5) 前列腺素(PG): 前列腺素 PGE_2 对支气管有扩张作用, 而 PGF_2 起收缩作用。有人证明 PGE 能抑制组织胺释放。

(6) 血小板激活因子(PAF): 已在家兔嗜硷性粒细胞和人白细胞中分离取得。分子量1,100道尔顿, PAF可使血小板凝聚并能使它释放血管活性胺类。

(7) 激肽释放酶: 已证明人的嗜硷性粒细胞能释放具有酯酶作用的激肽释放酶, 使血浆中的一种 α_2 -球蛋白的激肽原分解成具有活性的激肽。后者能扩张血管, 降低血压, 增强毛细血管通透性, 引起支气管平滑肌收缩, 吸引白细胞游出及诱发前列腺素的释放等作用。

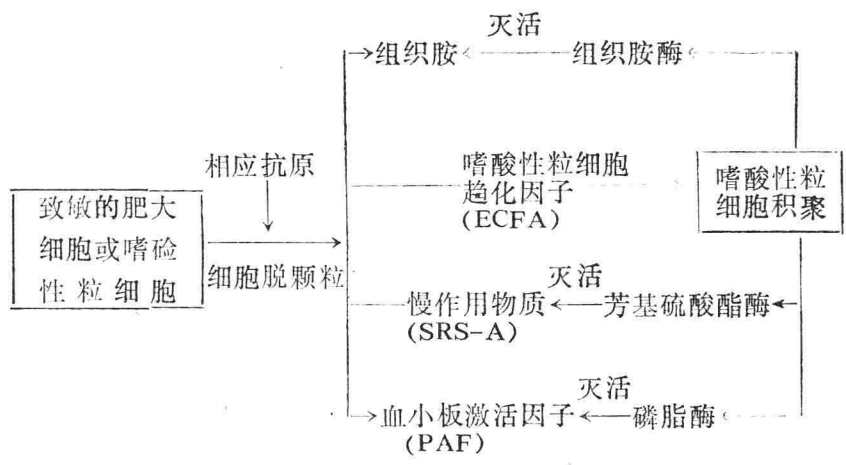


图 1—2 嗜酸性粒细胞在过敏反应过程中的反馈作用

I 型变态反应临床表现的多样性与抗原抗体相接触起反应的部位有关。I 型过敏反应的发病机理见图 1—3。

(三) 实验室检测 I 型变态反应的方法

临床上对疑为过敏型变态反应患者, 可作下列试验:

1. 血中嗜酸性粒细胞计数 I 型患者血中嗜酸性粒细胞数常常增高;
 2. 皮肤过敏试验 把可疑的过敏原注入皮内或滴在皮肤上进行划痕试验, 观察速发反应。阳性者有助于诊断和进行脱敏治疗。属于此型反应的抗原青霉素、普鲁卡因、异种抗血清、有机碘等药物和用作诊断用的花粉、尘螨、尘埃、霉菌孢子及食物的浸出液等;
 3. 嗜硷性粒细胞 (在动物常用肥大细胞) 脱颗粒试验: 先将病人血清与嗜硷性粒细胞或肥大细胞孵育后, 加可疑的过敏原, 如发生脱颗粒现象则为阳性;
 4. 血清或分泌物中 IgE 测定: 常用放射免疫法进行测定, 每毫升血清中 IgE 含量超过 500 毫微克, 就有诊断意义;
 5. 过敏原激发试验: 对诊断不明确病人, 可用少量抗原作试探性激发试验, 有助于对食物过敏原、吸入型过敏原的明确诊断。由于激发试验具有一定危险, 要慎重进行。
- 在动物实验中, 还有下列几种方法用于 I 型变态反应的测定。
1. 全身过敏性反应: 常用豚鼠作实验, 先给动物注射抗原, 2~3 周后从静脉注射同一抗原, 可造成动物呼吸困难甚至死亡, 曾用此方法证明肿瘤有无特异性抗原。
 2. 被动皮肤过敏反应 (Passive cutaneous anaphylaxis, PCA) 用已致敏的血清注入豚鼠皮内, 经 4—6 小时, 由静脉注入混有 Evans 蓝的抗原液溶, 十分钟内局部发生兰色时为阳性反应。人的 P—K 试验也是被动皮肤过敏反应, 为了避免血清肝炎病毒传染的危险性,

故现今改用猴体作被动转移试验。

3. Schultz-Dale反应：取已致敏（主动或被动的）豚鼠回肠段或子宫角，与相应抗原接触，能引起平滑肌强烈收缩者为阳性。

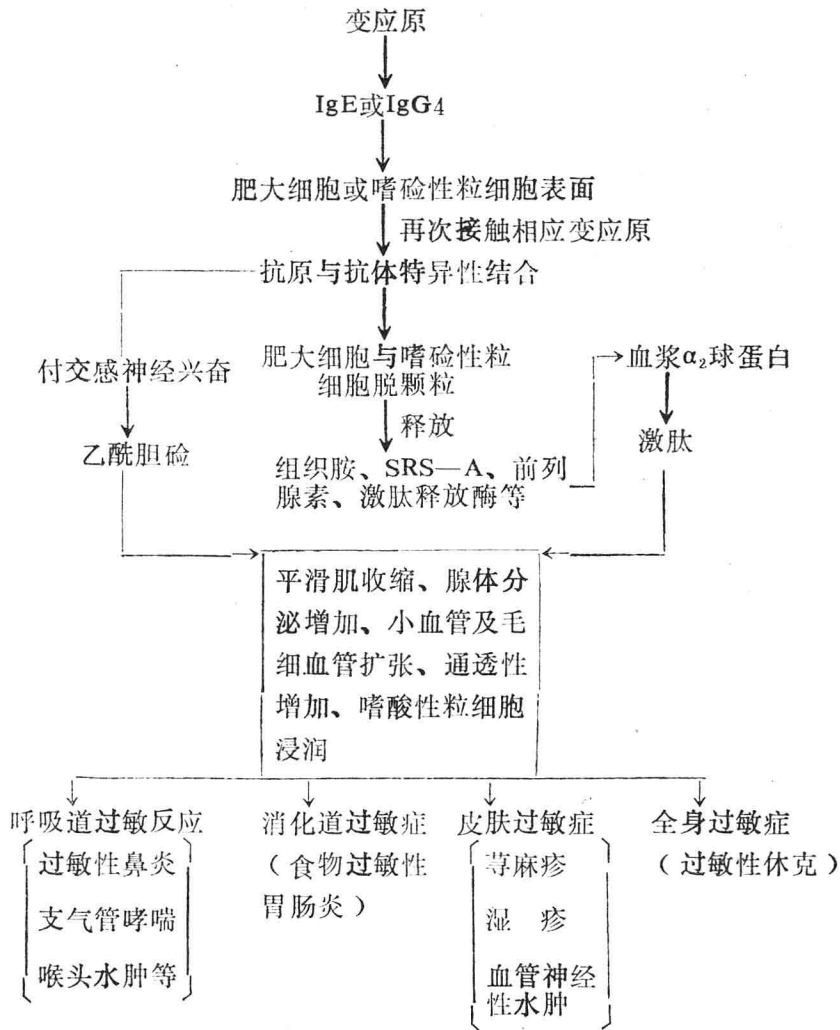


图 1—3 I 型变态反应的发病机理

四、第Ⅱ型变态反应

Ⅱ型变态反应又称细胞溶解型(Cytolytic type)或抗体依赖性细胞毒超敏反应(Antibody-dependent cytotoxic hypersensitivity)。其特点是抗原位于细胞表面或附着在细胞膜上，抗体主要是能结合补体的IgG(IgG₁、IgG₂、IgG₃)，少数为IgM，IgA更少见。

(一)细胞被破坏的机制

抗体首先与细胞膜本身抗原成分或吸附于膜表面的抗原相结合，然后通过三个不同途径杀伤靶细胞(图 1—4)：

1. 固定并激活补体，通过补体系统的作用，最后使细胞发生不可逆性破坏。膜表面出现约100Å孔洞，细胞内容物溢出而Na⁺进入，细胞被溶解，这是主要的破坏途径。通过补体

直接破坏细胞的又叫补体依赖性细胞毒(Complement-dependent cytotoxicity), 简称CDC。

2. 抗体调理作用使靶细胞粘附于大、小吞噬细胞表面, 然后被吞噬破坏。通过抗体的Fc段与吞噬细胞的Fc受体相结合被吞噬的称调理粘附; 通过激活的 C_3b 与红细胞、血小板、大小吞噬细胞上的 C_3b 受体相结合被吞噬的称免疫粘附。嗜中性粒细胞表面有 IgG 1—4 亚型的Fc受体, 单核细胞及嗜酸性粒细胞表面有IgG 1、3 的Fc受体, 它们都没有IgM的Fc受体, 因而在没有补体参与时, IgG仍有调理粘附作用, 而IgM则没有。免疫粘附比调理粘附更为重要, 因为吞噬细胞上的Fc受体与IgG的Fc端结合是点的接触, 而一个IgG分子能激活上百个 C_3b 补体, 这样吞噬细胞与靶细胞的结合是面的接触, 故靶细胞易被吞噬破坏。当抗体在低浓度时, 虽然不能通过补体直接溶解靶细胞, 但是仍可通过调理作用吞噬靶细胞。

3. 细胞外非吞噬性杀伤 靶细胞表面所结合的抗体的Fc段与K细胞上Fc受体相结合, 能使靶细胞被非吞噬性杀伤, 即抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)。大小吞噬细胞也具有此种作用。

在有些情况下, 循环中的免疫复合物也可吸附于无关(无免疫特异性)细胞的表面, 继地固定和激活补体而使细胞溶解, 称为无辜者旁立型细胞溶解(Innocent bystander cytotoxicity)。

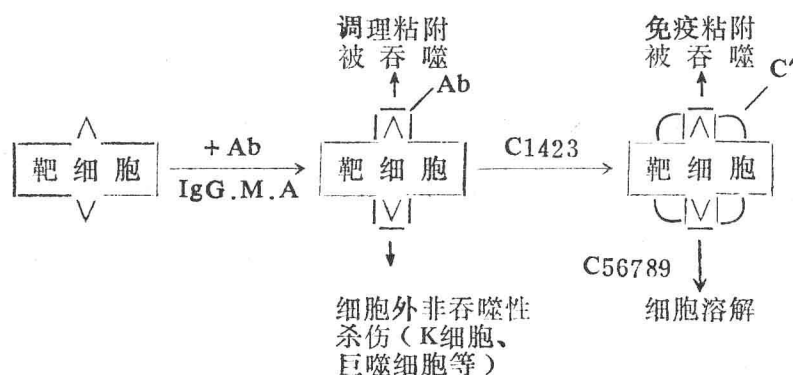


图 1—4 第 II 型变态反应发生机理

(二)此型临床常见疾病

1. 免疫性血细胞减少: 已知临床上部分患红细胞减少性贫血、粒细胞减少症、血小板减少性紫癜以及再生障碍性贫血的病人是因免疫反应所致。在免疫性血细胞减少症中, 约 $\frac{2}{3}$ 为原因不明的自身免疫性疾病, 约 $\frac{1}{3}$ 是因药物过敏反应、淋巴系统肿瘤等原因所引起。如青霉素、对氨基水杨酸钠、奎宁、奎尼丁、锑酚等能引起获得性溶血性贫血; 氨基比林、阿斯匹林、磺胺类、氯霉素、苯妥英钠、硫氧嘧啶、硫唑嘌呤等能引起粒细胞减少症; 司眠脉、磺胺类、锑酚、氨基比林等能引起血小板减少性紫癜。外源性药物引起免疫反应的机制有三种类型:

(1) 半抗原型: 药物作为半抗原吸附或结合在细胞膜表面上, 刺激机体产生抗体。当药物再次进入机体时, 抗体与结合在细胞膜上的药物相作用, 激活补体, 引起细胞溶解。如青霉素所引起的溶血性贫血、氨基比林所引起的粒细胞减少症、司眠脉所引起的血小板减少性紫癜就是此种类型。

(2) 自身抗体型：长期服用药物影响细胞代谢，使细胞膜抗原性发生改变，引起抗自身抗体的生成，这种抗体并不针对药物，而是针对改变了抗原性的细胞的。如长期服用甲基多巴所导致的溶血性贫血，服用氯霉素、磺胺、硫氧嘧啶所导致的粒细胞减少症等可能是属于此种类型的。只有停用药物后一段时期，待异常细胞消失后，细胞溶解才能停止。

(3) 免疫复合物型：药物作为半抗原与体内蛋白质结合成完全抗原，刺激机体产生抗半抗原决定簇的抗体。当药物再次进入体内，抗体能与药物直接结合，形成抗原—抗体复合物，它能非特异的吸附在红细胞、白细胞或血小板上，在补体参与下，使血细胞溶解。如磺胺、非那西丁、奎尼丁等可以通过此种方式使细胞溶解。由于抗体并不针对细胞，而细胞是无辜受害者，故又称为无辜旁观者型细胞溶解。

2. 输血反应：由免疫因素所致的输血反应主要见于三种情况：一是 ABO 系统血型错配所致的严重溶血性反应；一是由于多次输血或妊娠使体内产生抗红细胞、白细胞、血小板和血清蛋白的同种异型抗体（IgG 或 IgA），当再次输血时，有可能导致输血反应；另一种情况见于血型不同但可相容时的输血，如 O 型血给 A 型或 B 型病人时，如输入过多也可导致因 C、B 凝集素过多所致的输血反应。

3. 新生儿溶血性反应：因胎儿与母体血型不符时，母体能产生对胎儿的抗 Rh、抗 A、B 的抗体，抗体如属 IgG 型，能穿过胎盘导致新生儿溶血。在我国抗 A、B 的抗体所致的新生儿溶血反应比抗 Rh 血型的溶血反应多见。胎母血型不相容的溶血反应常见于第一胎后。给 Rh 阴性的产妇，在第一胎分娩后 72 小时内注射高效价的抗 Rh (D) 球蛋白，与胎儿 Rh 抗原 (D 抗原) 相结合，从而阻止母体产生抗 Rh 抗体，能有效地预防第二胎胎儿之溶血性反应。

4. 肺—肾综合症 (Goodpasture 综合症)：一般认为是某些病毒感染使肺、肾基底膜抗原性改变，刺激机体产生相应抗体，在补体参与下造成肺、肾病损，引起咯血、咳嗽、蛋白尿、肾功能障碍等症状。

5. 同种肾移植时超急性排异也是细胞毒抗体所致。

实验室常用细胞凝集法或细胞毒方法来测定第 II 型变态反应。有的细胞毒抗体在 37℃ 时，才能最佳凝集血细胞，故称温抗体，常为 IgG 型抗体；有的在 0～4℃ 时才能最佳凝集细胞，称冷抗体，它主要是 IgM。抗细胞毒抗体又有完全抗体与不完全抗体之分，后者或与前者的区别是在生理液溶中不能引起细胞凝集，而需在胶体溶液中，或加入抗球蛋白抗体 (Coombs 试验) 才能引起凝集。测定病人血细胞表面上有无不完全抗体，只要加抗球蛋白抗体即可，如能使血细胞发生凝集反应，称直接 Coombs 试验阳性；如要测定病人血清中有无抗血细胞的不完全抗体，需要将病人血清与正常人 O 型 Rh 阳性血球事先温育后加抗球蛋白抗体所出现凝集者为间接 Coombs 试验。

五、第 III 型变态反应

本型是抗原—抗体复合物所致的疾病，又称免疫复合物超敏反应 (Immune complex hypersensitivity)。抗原抗体复合物形成是机体清除异物，维护内环境恒定，免于疾病和促进康复的重要防御机制，因此大多数情况下它不会造成机体损伤。只有在特定条件下，由于免疫复合物沉积在血管基底膜上或组织间隙中，才能导致血清病、链球菌感染后肾炎、疟疾性肾炎、类风湿性关节炎，多发性脉管炎，过敏性肺泡炎、结节性红斑、麻疹后脑炎等免疫复合物性疾病。

(一)引起免疫损害所需免疫复合物的基本条件——只有能结合补体和具有一定大小的免疫复合物才能造成组织损伤。因为复合物分子量太小(当抗原浓度显著地大于抗体时)能穿过肾小球基底膜而被排出。过小的复合物也不能结合补体,故一般不会引起疾病。如复合物分子量过大(当抗体稍大于抗原浓度时)因其远远地大于毛细血管间隙,不能嵌在血管壁里,只能沉积在血管床上,被吞噬细胞所清除,因而也不造成组织损伤。只有中等大小的免疫复合物,见于抗原浓度大于抗体时或抗体浓度显著大于抗原时,才能嵌在血管壁的间隙里,同时结合补体吸引嗜中性粒细胞导致组织损伤。有人认为复合物的分子量约在100万道尔顿、沉降系数在19S时,才具有致病性。

2. 促进免疫复合物形成和沉积的因素:

(1) 抗原物质持续存在见于: ①感染: 如链球菌、脑膜炎双球菌、麻风、疟疾、乙型肝炎病毒等感染时; ②外源性抗原: 职业性尘埃、长期使用药物如青霉素、磺胺、普鲁卡因酰胺、胍苯哒嗪等; ③自身抗原: 变性IgG、核酸等; ④肿瘤抗原: 淋巴肉瘤、白血病、神经母细胞瘤等。

(2) 由单价或双价抗原所形成的复合物难于从循环中清除。高亲和力抗体与抗原结合后迅速自循环中清除, 而低亲和力抗体不易清除抗原;

(3) 网状内皮系统(单核-巨噬细胞系统)清除免疫复合物的功能低下;

(4) 使血管通透性增高的各种因素都可加速循环免疫复合物在局部沉着。

(二)Ⅲ型变态反应的发病机理

此型反应机理较复杂, 涉及到补体、血凝-纤溶、激肽三个生物性放大系统及许多细胞。中心环节是抗原抗体复合物激活了补体, 导致一系列连锁反应(图1-5)。

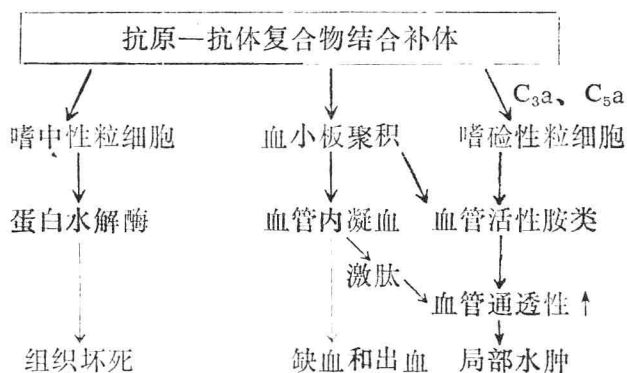


图1-5 Ⅲ型变态反应发生机理

1. 中性粒细胞浸润: 除补体作用之外还因白细胞本身有IgG、IgA的Fc受体可与免疫复合物相结合, 中性粒细胞与复合物接触后能释放颗粒, 其中多种蛋白水解酶与多聚阳离子(polycation), 如胶原酶、组织蛋白酶、中性蛋白酶, 弹性蛋白酶、透明质酸酶、碱性磷酸酶、酸性磷酸酶等释放, 可使周围组织坏死, 加剧炎症变化。

2. 嗜碱性粒细胞脱颗粒: 因受C3a、C5a的作用, 嗜碱性粒细胞释放血管活性胺类, 使血管通透性增高。

3. 血小板被激活: 因血小板表面有IgG的Fc受体, 如吸附免疫复合物则激发血小板释放颗粒, 如果再结合补体, 血小板就有可能被溶解。血小板所释放的介质, 能导致血小板凝

集,加速激活内源性凝血系统和血管通透性增高。

4. 血凝—纤溶系统被激活:血管内皮细胞的损伤和补体系统的作用都能激活凝血Ⅻ因子,促使血管内凝血、导致局部缺血,出血和坏死。激活的Ⅻ因子又能引起激肽系统和补体系统的激活,加剧了炎症的恶性循环。

此型病理变化有嗜中性粒细胞浸润,血管壁破损、微血栓的形成,组织水肿、出血和坏死。应用免疫荧光法可发现病变组织有免疫球蛋白和补体的沉积。由免疫复合物所引起的肾小球肾炎,其沉淀物呈颗粒状排列,这与第Ⅱ型变态反应所致的肾小球肾炎呈线形排列完全不同。

(三)第Ⅱ型变态反应部分疾病的举例

可分抗体过剩型与抗原过剩型两种类型。

抗体过剩型:

Arthus现象 Arthus给家兔或豚鼠多次皮下注射马血清,发现可在注射局部发生水肿,出血、坏死等剧烈炎症反应,称Arthus现象。在抗原注入后3~8小时,局部反应达高峰,然后逐渐消退。组织学可见大量多形核白细胞浸润和血管炎变化,用免疫荧光法能发现抗原—抗体—补体复合物的存在。

在临床上多次注射狂犬疫苗、胰岛素、青霉素等,常可引起Arthus现象。过敏性肺炎被认为是抗体过剩型肺局部Arthus现象。它是因吸入嗜热性放线菌孢子或其它异种蛋白与循环中高浓度的特异性抗体结合,形成免疫复合物,沉积在细支气管和肺泡壁上所引起引的肺炎。

抗原过剩型

1. 血清病 初次注射大剂量抗毒素、异种血清时,有的人经7—14天后出现发热、关节疼痛、皮疹、蛋白尿等症状称血清病。这是因为在注射后七天左右,体内产生相应的抗体,此时血中仍有大量尚未被清除的异种血清,在抗原浓度大于抗体情况下形成免疫复合物,嵌入在肾小球基底膜、关节滑囊、心、肺及皮下组织毛细血管中而引起全身损害。故又把血清病称为全身性免疫复合物性疾病。大剂量青霉素、大剂量磺胺类药物也可出现血清病样反应。

2. 肾小球肾炎:临床上有两种类型,80%以上是免疫复合物型(Ⅲ型);少数为抗肾小球基底膜型,即抗肾抗体型(Ⅱ型变态反应)。

免疫复合物型:一般发生在链球菌感染后2~3周内,在葡萄球菌、乙型肝炎病毒、麻疯杆菌、疟原虫等感染时,以及系统性红斑狼疮、肿瘤等病时也可并发此型肾炎。电镜及免疫荧光法证明肾小球基底膜上有结节状沉淀物,内含抗原、抗体及补体成分。

抗肾抗体型:溶血性链球菌感染后也可产生抗肾小球基底膜抗体,其抗体来源有两种说法,一是“致肾性”链球菌有与肾小球基底膜的共同抗原,抗链球菌的抗体也是抗肾抗体;另一说法是由链球菌的某种成份同肾小球基底膜的某种成分结合成复合体刺激机体产生抗体。此型形态学特征是肾小球基底膜普遍增厚,用免疫荧光法发现肾小球基底膜上有线型沉淀物,即沉着的抗体与补体。

测定血清中免疫复合物的方法很多,通常采用非特异的方法。实验原理有的是根据免疫复合物分子量变大,物理化学特性不同于正常球蛋白而设计的,有超速离心法、聚乙二醇沉淀法、4℃沉淀法等;有的根据免疫复合物IgG的Fc段和复合物具有结合C₁q补体和C₃b受体的特性而设计的,有放射标记的C₁q沉淀法、类风湿因子结合法、K细胞功能抑制法、Raji细

胞测定法 (Raji细胞为淋巴瘤传代的细胞, 细胞表面有IgG的Fc受体和C₃b受体, 免疫复合物能附在该细胞表面, 用荧光法可显示出来)。

免疫复合物疾病时, 血中补体含量下降, 表示疾病在活动。

六、第Ⅳ型变态反应

本型是由致敏的T淋巴细胞与相应抗原结合而引起的以单个核细胞浸润和细胞变性为特征的局部变态反应性炎症。反应发生迟缓, 一般需要经过48~72小时, 故又称为迟发型变态反应。本型与抗体和补体无关, 可用致敏的淋巴细胞, 转移因子或致敏的Ia⁺的巨噬细胞使正常动物致敏。胸腺功能不全的儿童或无胸腺的裸鼠不发生此型反应, 因此Ⅳ型变态反应与T淋巴细胞功能密切相关。

(一)发生机理

根据小鼠材料, 引起迟发型超敏反应的T淋巴细胞有两类: 一是具有Ly - 2⁺、3⁺Ia⁻的T杀伤细胞 (Tc或Tk); 另一是有Ly1⁺的T辅助细胞, 它又可分三种亚群, 其中表面无Fc受体、Ia⁻的能产生淋巴因子的T辅助细胞, 是Ⅳ型变态反应的起始者, 又称为迟发型超敏反应T细胞 (简称T_{DTH}或T_H)。T杀伤细胞在接触到靶细胞时, 与T_{DTH}细胞一样也能分泌一系列的淋巴因子, 同时能直接杀伤靶细胞, 这在移植免疫反应、肿瘤免疫、病毒免疫等中起重要的作用。巨噬细胞能加强T细胞的作用。

靶细胞被破坏的过程可分三个时期: 1. 识别相——是Tc细胞与靶抗原特异性结合过程, 此过程需要温度、Mg⁺⁺、和能量; 2. “射击”相(Hitphase)——Tc细胞粘附在靶细胞达数分钟之久, 此时靶细胞表面被打成许多小孔; 3. 裂解相——由于离子通过膜的小孔进行交流, 大量Na⁺进入细胞内, 渗透压增高而破裂。一个Tc细胞可连续地杀伤数个靶细胞。

已证实T杀伤细胞破坏靶细胞是与它的分泌物质有关, 因为任何能抑制细胞分泌的药物 (如提高细胞内eAMP水平和影响微丝、微管收缩的药物) 都能抑制Tc的杀伤能力。迄今还不能肯定它是分泌何种物质使得细胞表面穿孔。

致敏T细胞接触特异性抗原后, 释放出一系列的非特异因子, 是引起Ⅳ型变态反应的最主要的原因。转移因子、促分裂因子、淋巴细胞趋化因子使淋巴细胞增殖, 局部浸润; 巨噬细胞移动抑制因子, 巨噬细胞武装因子, 巨噬细胞趋化因子, 巨噬细胞激活因子使局部单核细胞浸润并激活, 释放溶酶体使邻近组织细胞变性坏死; 皮肤反应因子使局部渗出、浸润、水肿、淋巴毒素使细胞变性和坏死。因此Ⅳ型变态反应的主要组织学特点是以淋巴单核细胞浸润为主的炎症变化 (图1—6)。



图1—6 第Ⅳ型变态反应机理

(二)常见的临床疾病

1. 传染性变态反应：结核、麻疯、布氏杆菌等细胞内寄生菌，大部分病毒如天花、麻疹、腮腺炎等病毒，霉菌如白色念珠菌、组织胞浆菌等感染过程中要发生Ⅳ型变态反应，故称为传染性变态反应。

2. 接触性皮炎：多种类型的小分子物质与皮肤表面蛋白结合后构成免疫原并引起机体致敏。当再次接触相应抗原时，24小时后局部能出现红肿、硬结、水泡等反应，严重者可发生剥脱性皮炎。

3. 虫咬性皮炎：人被昆虫叮咬后，可出现两种类型的反应：一是速发型，是由昆虫毒液中含有组织胺、乙酰胆碱、激肽等物质引起，或是因机体产生反应素所致，即Ⅰ型过敏反应；另一是迟发型变态反应。昆虫多次叮咬后机体可以产生对两种反应的耐受性。

4. Ⅳ型变态反应还与同种移植的排异反应、自身免疫性疾病和肿瘤免疫等有关，详细情况参见有关章节。

检测Ⅳ型变态反应的方法主要有：1. 变应原皮内注射或涂在皮肤表面观察迟发型反应。常用的抗原有关节结核菌素(OT)或纯化蛋白衍生物(PPD)、链激酶—链道酶(SK—SD)、PHA、二硝基氯苯(DNCB)或二硝基氟苯(DNFB)、麻疯菌素、真菌、病毒及各种接触性皮炎的变应原。2. 白细胞或巨噬细胞移动抑制试验；3. 特异性抗原所诱发的淋巴细胞转化试验；4. 淋巴细胞介导的细胞毒试验等方法。

七、第Ⅴ型变态反应

此型又叫刺激型(Stimulatory type)变态反应，是从甲状腺机能亢进病人中发现的。过去认为甲亢病人是由于神经功能紊乱，导致促甲状腺素(TSH)分泌过多所致。但是进一步研究发现，一部分病人血浆中TSH不但不高，反而很低。然而这种病人血清中确有一种类似TSH作用的物质，其分子量为15万道尔顿的球蛋白(TSH分子量为2.6万—3.0万)，刺激甲状腺分泌甲状腺素(T_4)的能力要比TSH要持久得多，故把这种蛋白称为长效甲状腺刺激素(Long acting thyroid stimulator, 简称LATS)。现在知道它是一种IgG抗体，可能与TSH受体相结合，代替TSH刺激甲状腺上皮细胞使之分泌过多的 T_4 ，而不是象细胞毒抗体破坏靶细胞。LATS能通过胎盘使胎儿患暂时性突眼性甲状腺肿。

抗体不破坏靶细胞而是刺激它，已不是个别的现象。如抗IgE抗体能代替特异性抗原与固定在肥大细胞上的IgE相结合，刺激肥大细胞释放颗粒；抗免疫球蛋白抗体，在没有补体存在下，能使B淋巴细胞发生转化；封闭性抗体能促进肿瘤增生，也能保护移植物存活。同样细胞免疫也可以促进细胞生长。

八、第Ⅵ型变态反应

此型又叫抗体依赖性细胞介导细胞毒(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, 简称ADCC)，也有人将其归入Ⅱ型变态反应中，参与此型的效应细胞是具有IgG Fc受体的K细胞、嗜中性和嗜酸性粒细胞以及单核、巨噬细胞。抗体与抗原相结合后，由于Fc段构型改变才能与Fc受体的细胞相结合，这样效应细胞能与靶细胞密切接触，K细胞可能通过类似于Tc细胞的分泌作用使靶细胞迅速被溶解。有实验证明K细胞对组织细胞和肿瘤细胞的杀伤能力比吞噬细胞要强有力得多，而吞噬细胞对红细胞的杀伤能力要比K细胞大。